Untersuchungen auf dem Gebiet der Sterinderivate

Verkürzte Fassung der

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel

von

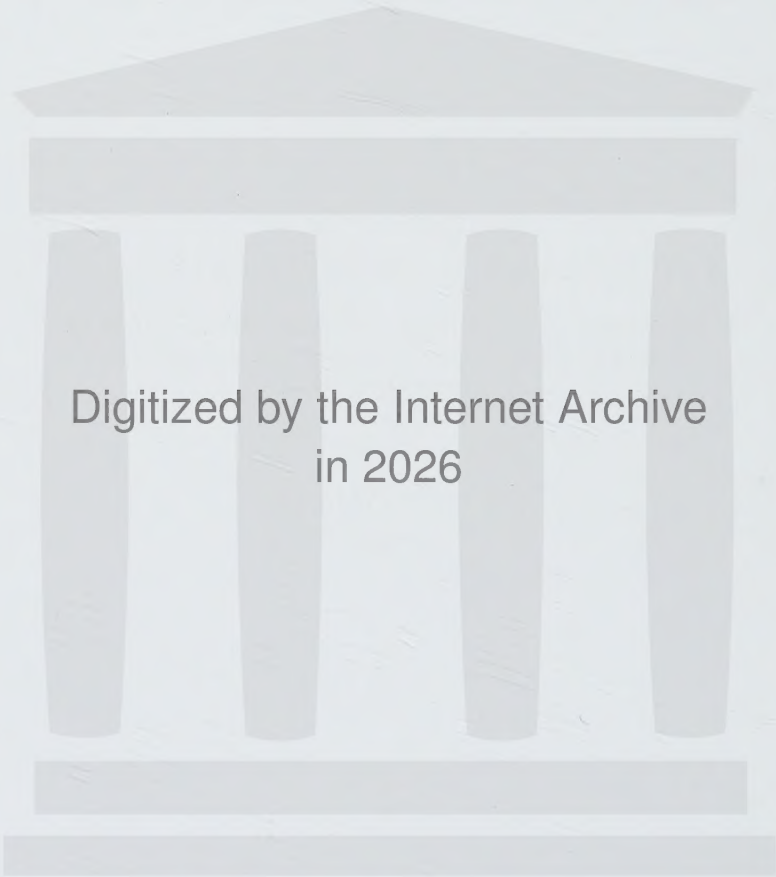
Verena Burckhardt

aus Basel

BASEL

Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie. A. G.

1943


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546709_0013

Untersuchungen auf dem Gebiet der Sterinderivate

Verkürzte Fassung der

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel

von

Verena Burckhardt

aus Basel

BASEL

Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie. A.G.

1943

Genehmigt von der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. *T. Reichstein* und Dr. *P. Ruggli.*

Basel, den 25. Februar 1943.

Prof. Dr. *H. Erlenmeyer.*
Dekan.

Fräulein *Verena Burckhardt* wurde von der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 25. Februar 1943 erlaubt, diese verkürzte Fassung ihrer am 25. Februar 1943 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

Untersuchungen auf dem Gebiet der Sterinderivate

kann eingesehen oder entliehen werden:

1. im Pharmazeutischen Institut der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Separatabdruck aus Helvetica Chimica Acta, Volumen XXV,
Fasciculus Quintus und Fasciculus Septimus, 1942.

Über Gallensäuren und verwandte Stoffe.
3-Keto-cholen-(11)-säure und 3-Keto-choladien-(4,11)-säure.

Vorstehend wurde die Herstellung der Cholen-(11)-säure beschrieben[1]). Auf ähnlichem Wege sind nun auch die 3-Keto-cholen-(11)-säure (X) und die 3-Keto-choladien-(4,11)-säure (VIII) sowie einige ihrer Derivate bereitet worden.

Als Ausgangsmaterial diente 3 α, 12 β-Diacetoxy-cholansäure-methylester (Desoxycholsäure-methylester-diacetat) (I)[2]), der durch partielle Verseifung mit Kaliumcarbonat in wässrigem Methanol ein Gemisch von krystallisierter 3 α-Oxy-12 β-acetoxy-cholansäure (II)[3]) und ihrem amorphen Methylester (III)[4]) lieferte. Durch Umsetzung mit methylalkoholischer Salzsäure oder mit Diazomethan wurde die freie Säure (II) ebenfalls in den Methylester (III) übergeführt. Einfacher wird dasselbe Resultat erreicht[4]), wenn (I) direkt mit methylalkoholischer Salzsäure bei Zimmertemperatur stehen gelassen wird, wobei unter Abspaltung der 3-ständigen Acetylgruppe direkt recht reiner Methylester (III) entsteht. Durch Dehydrierung mit Chromsäure liefert dieser den 3-Keto-12 β-acetoxy-cholansäure-methylester (IV), der durch energische Verseifung mit Alkali in die 3-Keto-12 β-

[1]) *H. B. Althe*r, *T. Reichstein*, Helv. **25**, 805 (1942).
[2]) *H. Wieland*, *W. Kapitel*, Z. physiol. Ch. **212**, 269 (1932).
[3]) *K. Yamasaki*, *K. Kyogoku*, Z. physiol. Ch. **233**, 29 (1935).
[4]) *T. Reichstein*, *M. Sorkin*, Helv. **25**, 797 (1942).

oxy-cholansäure (V)[1]) übergeführt wird, die noch als krystallisierter Methylester[1]) charakterisiert wurde. Andererseits wurde (IV) bromiert und der so entstandene krystallisierte Brom-ester, der in Analogie zum Bromierungsverlauf bei anderen Koprostanon-Derivaten[2]) vermutlich den 4-Brom-3-keto-12 β-acetoxy-cholansäure-methylester darstellt, durch Verkochen mit Pyridin in den 3-Keto-12 β-acetoxy-cholen-(4)-säure-methylester (VI) übergeführt. Die Lage der Doppelbindung in diesem Ester wurde nicht bewiesen und stützt sich lediglich auf die genannten Analogien, doch konnte festgestellt werden, dass der Stoff (VI) im U.V.-Absorptionsspektrum starke selektive Absorption zeigt mit einem Maximum bei 240 mμ und log ε = ca. 4,3[3]), was für das Vorliegen der α,β-ungesättigten Ketongruppierung spricht. Energische alkalische Verseifung lieferte die krystallisierte 3-Keto-12 β-oxy-cholen-(4)-säure (VII), die weiter durch einen ebenfalls krystallisierten Methylester charakterisiert wurde.

Die Säure (V) lieferte bei der thermischen Zersetzung nach *Wieland*[4]) neben dem Lacton von (V) ein Gemisch saurer Produkte, aus dem sich die 3-Keto-cholen-(11)-säure (X) in krystallisierter Form isolieren liess. Sie lieferte einen ebenfalls gut krystallisierenden Methylester (XI). Dass dieser Ester (XI) noch das unveränderte Steringerüst enthält, ergibt sich aus dem Verlauf der Hydrierung, wobei nach Rückoxydation des rohen Hydrierungsproduktes mit Chromsäure 3-Keto-cholansäure-methylester entstand. Es wurde noch weiter versucht, die Lage der Doppelbindung festzustellen, und zwar durch Bereitung des 11,12-Oxyds und dessen hydrierende Spaltung, analog wie dies bei der Cholen-(11)-säure geschehen ist[5]). Dabei wurde jedoch ein unerwartetes Resultat erhalten: Der Ester (XI) verbrauchte in Chloroformlösung nicht nur 1, sondern 2 Mol. Benzopersäure, und die Analysenwerte des krystallisierten Reaktionsproduktes passten auf die Formel $C_{25}H_{38}O_5$, die ein Sauerstoffatom mehr enthält als das erwartete Oxyd von (XI). Wir vermuten, dass ein Oxydo-lactonester der Formel (XII) entstanden ist, was durch Modellversuche gestützt werden konnte[6]). Von weiteren Versuchen zur Bereitung des Oxyds von (XI) wurde abgesehen, da die in den Formeln bezeichnete Lage der Doppelbindung inzwischen in eindeutiger Weise auf einem kleinen Umweg gesichert werden konnte[7]).

---

[1]) *K. Yamasaki, K. Kyogoku*, Z. physiol. Ch. **233**, 29 (1935).

[2]) *A. Butenandt, J. Schmidt*, B. **67**, 1901 (1934); *A. Butenandt, L. Mamoli*, B. **68**, 1855 (1935); *A. Butenandt, A. Wolff*, B. **68**, 2091 (1935).

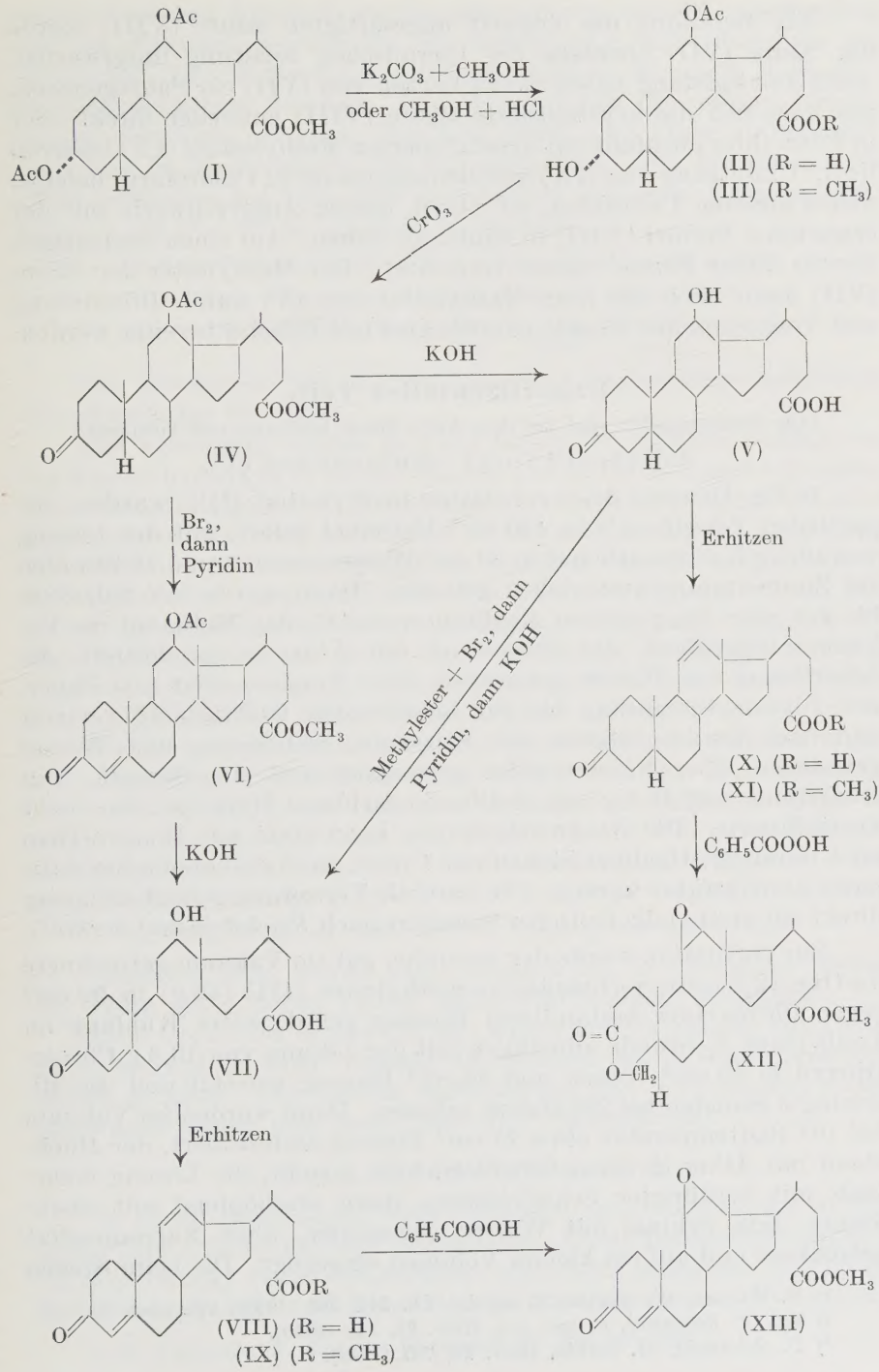
[3]) Wir danken Herrn P.D. Dr. *H. Mohler*, Zürich, für die Ausführung dieser Messung.

[4]) *H. Wieland, H. Sorge*, Z. physiol. Ch. **98**, 59 (1916); *H. Wieland, P. Weyland*, Z. physiol. Ch. **110**, 136 (1920).

[5]) *H. B. Alther, T. Reichstein*, Helv. **25**, 805 (1942).

[6]) Vgl. spätere Mitteilung.

[7]) Vgl. die Mitteilung von *J. Press* und *T. Reichstein*, Helv. **25**, 878 (1942).


OAc
AcO
COOCH3
H
(I)
K2CO3 + CH3OH
oder CH3OH + HCl
OAc
HO
COOR
H
(II) (R = H)
(III) (R = CH3)
CrO3
OAc
COOCH3
O
H
(IV)
KOH
OH
COOH
O
H
(V)
Br2,
dann
Pyridin
Erhitzen
OAc
COOCH3
O
(VI)
Methylester + Br2, dann
Pyridin, dann KOH
COOR
O
H
(X) (R = H)
(XI) (R = CH3)
KOH
C6H5COOOH
OH
COOH
O
(VII)
O
O=C
O–CH2
COOCH3
H
(XII)
Erhitzen
COOR
O
(VIII) (R = H)
(IX) (R = CH3)
C6H5COOOH
O
COOCH3
O
(XIII)

Zur Bereitung der doppelt ungesättigten Säure (VIII) wurde die Säure (VII) ebenfalls der thermischen Spaltung unterworfen. Auch hier entstand neben etwas Lacton von (VII) ein Säuregemisch, aus dem sich die krystallisierte Säure (VIII) entweder direkt oder in Form ihres ebenfalls gut krystallisierten Methylesters (IX) isolieren liess. Umsetzung von (IX) mit Benzopersäure in Chloroform lieferte, neben anderen Produkten, ein Oxyd, dessen Analysenwerte mit der erwarteten Formel (XIII) in Einklang stehen. Auf einen eindeutigen Beweis dieser Formel wurde verzichtet. Der Methylester der Säure (VII) kann auch aus dem Methylester von (V) durch Bromierung und Verkochen des Reaktionsproduktes mit Pyridin bereitet werden.

Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert.)

3-Keto-12β-oxy-cholansäure (V).

18,7 g Diacetyl-desoxycholsäure-methylester (I)[1]) wurden zur partiellen Verseifung[2]) in 400 cm³ Methanol gelöst, mit der Lösung von 10,5 g Kaliumcarbonat in 90 cm³ Wasser versetzt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde mit Salzsäure bis zur eben kongosauren Reaktion versetzt, das Methanol im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, mit Diazomethanlösung bis zur bestehenden Gelbfärbung versetzt und nach kurzem Stehen mit Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 16,6 g und stellte ein farbloses Harz dar, das nicht krystallisierte. Die Nachmethylierung kann statt mit Diazomethan auch durch 20-stündiges Stehen mit 1-proz. methylalkoholischer Salzsäure durchgeführt werden. Die partielle Verseifung gelingt einfacher direkt mit methylalkoholischer Salzsäure nach *Reichstein* und *Sorkin*[3]).

Zur Oxydation wurde der amorphe, gut im Vakuum getrocknete 3α-Oxy-12β-acetoxy-cholansäure-methylester (III) (46 g) in 92 cm³ gegen Chromsäure beständigem Eisessig gelöst, unter Kühlung im Laufe einer ½ Stunde allmählich mit der Lösung von 10,3 g Chromtrioxyd in 10 cm³ Wasser und 50 cm³ Eisessig versetzt und die Mischung 8 Stunden bei 20° stehen gelassen. Dann wurden im Vakuum bei 40° Badtemperatur etwa 75 cm³ Eisessig abdestilliert, der Rückstand mit Äther in einen Scheidetrichter gespült, die Lösung mehrmals mit verdünnter Schwefelsäure, dann erschöpfend mit Sodalösung, zum Schluss mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und auf ein kleines Volumen eingeengt. Die beim Stehen

[1]) *H. Wieland, W. Kapitel*, Z. physiol. Ch. **212**, 269 (1932), vgl. auch [3]).
[2]) Vgl. *T. Reichstein, E. von Arx*, Helv. **23**, 748 (1940).
[3]) *T. Reichstein, M. Sorkin*, Helv. **25**, 797 (1942).

ausgeschiedenen Krystalle wurden abgenutscht, mit Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet. Sie wogen 28 g und schmolzen bei 121—123°. Die Mutterlauge gab nach starkem Einengen noch weitere 3 g derselben Reinheit. Das Material war für weitere Umsetzungen durchaus geeignet. Ein Teil wurde aus Äther umkrystallisiert und im Hochvakuum bei 80° getrocknet. Die farblosen Krystalle schmolzen bei 122—123° und zeigten eine spez. Drehung von: $[\alpha]_D^{21} = +82{,}7^0 \pm 2^0$ ($c = 2{,}1531$ in Aceton).

21,8 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = +1{,}78^0 \pm 0{,}02^0$

5,173 mg Subst. gaben 13,740 mg CO_2 und 4,36 mg H_2O

$C_{27}H_{42}O_5$ (446,61) Ber. C 72,61 H 9,43%
Gef. „ 72,62 „ 9,48%

Die Mischprobe mit 3α,12β-Diacetoxy-cholansäure-methylester (I) schmolz bei 90—120°.

Zur Verseifung wurden 10 g des Esters (IV) mit der Lösung von 5 g Kaliumhydroxyd in 10 cm³ Wasser und 50 cm³ Äthanol 4 Stunden unter Rückfluss gekocht. Dann wurde mit verdünnter Salzsäure nicht ganz neutralisiert, der Alkohol im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt und mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand diente direkt zur thermischen Spaltung. Ein Teil wurde aus Äther umkrystallisiert und schmolz bei 100—110°. *Yamasaki* und *Kyogoku*[1]) geben als Smp. 112—120° an.

Methylester. Eine Probe der Säure wurde in üblicher Weise mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert. Der Ester krystallisierte aus Äther-Pentan oder aus Methanol in farblosen, meist zu Büscheln vereinigten Nadeln vom Smp. 144—145° in guter Übereinstimmung mit den Angaben von *Yamasaki* und *Kyogoku*[1]). Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{15} = +50{,}5^0 \pm 1{,}5^0$ (c = 1,365 in Aceton).

13,644 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +0{,}69^0 \pm 0{,}02^0$

Derselbe Ester wurde auch erhalten bei 20-stündigem Stehen der Säure mit 4 Teilen 1-proz. methylalkoholischer Salzsäure.

Eine Probe des Esters (20 mg) wurde zur Oxydation mit 10 mg Chromtrioxyd in 1 cm³ Eisessig 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 3,12-Diketo-cholansäure-methylester vom Smp. 130—132° (Mischprobe).

3-Keto-cholen-(11)-säure (X).

In einem geräumigen Destillierkolben mit Wurstansatz wurden 4,10 g rohe 3-Keto-12β-oxy-cholansäure (V) im Wasserstrahlvakuum (12 mm Druck) etwas vorgewärmt und dann möglichst tief in ein Metallbad getaucht und dieses innerhalb 20 Minuten auf 250° erhitzt.

[1]) *K. Yamasaki, K. Kyogoku*, Z. physiol. Ch. **233**, 29 (1935).

Diese Badtemperatur wurde während einer ½ Stunde beibehalten und dann allmählich auf 360—380° gesteigert, wobei der Inhalt in lebhaftes Sieden geriet und bis auf einen geringen Rückstand überdestilliert werden konnte. Das hellgelbe, glasige Destillat wurde in Äther gelöst und die Lösung so oft mit kleinen Portionen Sodalösung ausgeschüttelt, bis diese nichts mehr aufnahm. Die verbliebene Ätherlösung wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 0,4 g und gab aus Benzol-Pentan farblose Nadeln vom Smp. 230°. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{18} = +20{,}4^0 \pm 1{,}5^0$ (c = 1,669 in Aceton).

16,9 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +0{,}34^0 \pm 0{,}02^0$

Es handelt sich offenbar um das Lacton von (V). Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

4,360 mg Subst. gaben 12,385 mg CO_2 und 3,82 mg H_2O

$C_{24}H_{36}O_3$ (372,52) Ber. C 77,38 H 9,74%
Gef. „ 77,47 „ 9,80%

Die vereinigten Sodaauszüge wurden mit Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt und die harzig ausfallende Säure mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung wurde eingedampft und lieferte 2,9 g Rückstand. Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther gab 1,61 g Krystalle vom Smp. 136—150°. Die völlige Reinigung geschah über den Methylester (XI).

Die 1,61 g Krystalle wurden in Äther suspendiert und mit ätherischer Diazomethanlösung bis zum Verschwinden der Krystalle und zur bleibenden Gelbfärbung versetzt. Nach einigen Minuten wurde mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, stark eingeengt und mit Petroläther versetzt. Erhalten wurden 1,15 g zu Rosetten gruppierte flache Nadeln oder Plättchen vom Smp. 118—122°. Nochmaliges Umkrystallisieren aus Äther-Pentan sowie aus Methanol brachte den Schmelzpunkt auf 123—124°. Durch chromatographische Reinigung liess sich der Schmelzpunkt bis auf 125,5—126° steigern. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{14} = +36{,}9^0 \pm 2^0$ (c = 1,895 in Aceton).

47,4 mg Subst. zu 2,5012 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +0{,}70^0 \pm 0{,}02^0$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

5,709 mg Subst. gaben 16,250 mg CO_2 und 5,01 mg H_2O

$C_{25}H_{38}O_3$ (386,55) Ber. C 77,68 H 9,98%
Gef. „ 77,63 „ 9,81%

Der Ester gab, in wenig Chloroform gelöst, auf Zusatz von Tetranitromethan eine deutliche Gelbfärbung. Die Mischprobe mit 3-Keto-12 β-oxy-cholansäure-methylester (vom Smp. 144—145°) schmolz bei 105—122°, die mit 3-Keto-12 β-acetoxy-cholansäure-methylester (IV)

(vom Smp. 122°) bei 103—120°, die mit 3-Keto-cholansäure-methylester (Smp. 118—120°) bei 120—123°. Im letzten Fall trat somit keine Erniedrigung ein. Die Mutterlaugen der rohen krystallisierten Säure (X) wurden ebenfalls methyliert und mit den Mutterlaugen des reinen Methylesters (zusammen 1,087 g) über 30 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) nach der Durchlaufmethode chromatographiert. Die mit Benzol-Petroläther (1 : 1) sowie mit absolutem Benzol erhaltenen Eluate gaben nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther und Methanol noch 0,23 g reinen Methylester (XI).

Semicarbazon. Eine Probe des Methylesters (XI) wurde 16 Stunden mit überschüssiger methylalkoholischer Semicarbazid-acetatlösung bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Einengen im Vakuum wurde mit Wasser versetzt, das ausgefällte Material abgenutscht, mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und aus Chloroform-Methanol umkrystallisiert. Die farblosen Stäbchen schmolzen bei 196°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

2,854 mg Subst. gaben 0,227 cm³ N_2 (19°; 757 mm)
$C_{26}H_{41}O_3N_3$ (443,6) Ber. N 9,47 Gef. N 9,26%

Freie Säure (X). 60 mg Methylester (XI) vom Smp. 123—124° wurden mit der Lösung von 100 mg Kaliumhydroxyd in 0,15 cm³ Wasser und 1 cm³ Methanol 15 Minuten unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von etwas Wasser und Entfernung des Methanols im Vakuum wurde mit Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt, mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, stark eingeengt und mit Petroläther versetzt. Beim Stehen krystallisierten 55 mg Blättchen, die bei 150 bis 152° schmolzen. Sie zeigten eine spez. Drehung von $[\alpha]_D^{12} = +41{,}2° \pm 2°$ (c = 1,629 in Aceton).

16,286 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{12} = +0{,}67° \pm 0{,}02°$

3-Keto-cholansäure-methylester aus (XI).

128 mg 3-Keto-cholen-(11)-säure-methylester (XI) vom Smp. 123 bis 124° wurden in 4 cm³ Eisessig gelöst, mit 19 mg Platinoxyd versetzt und in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Innerhalb 10 Minuten waren 17,8 cm³ Gas aufgenommen, und die Hydrierung stand still (für 2 Mol berechnet 17,6 cm³). Hierauf wurde filtriert, mit reinstem Eisessig nachgewaschen, das Filtrat mit der Lösung von 33 mg Chromtrioxyd in 0,7 cm³ Wasser versetzt und 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach starkem Einengen im Vakuum wurde der Rückstand mit verdünnter Schwefelsäure versetzt, mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung mit Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der

krystalline Rückstand wog 116 mg. Mehrmaliges Umkrystallisieren aus Äther-Pentan gab flache, zu Büscheln vereinigte Nadeln vom Smp. 116—117°, in guter Übereinstimmung mit den Angaben von *Borsche* und *Hallwass*[1]). Das Produkt gab, in wenig Chloroform gelöst, mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung. Die Mischprobe mit einem durch analoge Oxydation von reinem Lithocholsäure-methylester hergestellten Präparat gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

Oxydo-lactonester (XII) aus (XI).

61 mg 3-Keto-cholen-(11)-säure-methylester (XI) wurden mit 0,75 cm³ einer 0,5-molaren Lösung von Benzopersäure in Chloroform 16 Stunden bei 16° stehen gelassen. Nach Zusatz einer Lösung von 0,15 g Natriumjodid in 6 cm³ Wasser und 0,6 cm³ Eisessig wurde mit 0,1-n. Thiosulfatlösung zurücktitriert, wobei ein Verbrauch von 2,0 Mol. gefunden wurde. Die Mischung wurde hierauf mit Wasser verdünnt, mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung mehrmals mit Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und mit Pentan versetzt. Beim Stehen erhielt man 45 mg farblose Krystalle vom Smp. 121—122°. Einmaliges Umkrystallisieren aus Benzol-Pentan ergab feine, zu dichten Rosetten gruppierte Nadeln vom Smp. 122—123°. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{17,5} = +38{,}1^0 \pm 4^0$ (c = 0,761 in Aceton).

7,706 mg zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +0{,}29^0 \pm 0{,}03^0$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

4,253 mg Subst. gaben 11,225 mg CO_2 und 3,51 mg H_2O

$C_{25}H_{38}O_5$ (418,53) Ber. C 71,74 H 9,15%
Gef. „ 71,98 „ 9,23%

Bei einem Versuch, das Lacton chromatographisch zu reinigen, trat offenbar Verseifung auf, denn es blieb fast vollständig am Aluminiumoxyd haften. Dies wurde auch bei anderen Lactonen dieses Typs beobachtet.

3-Keto-12β-acetoxy-cholen-(4)-säure-methylester (VI).

10 g 3-Keto-12β-acetoxy-cholansäure-methylester (IV) wurden in 20 cm³ Eisessig gelöst und langsam mit der Lösung von 1,3 cm³ Brom in 10 cm³ Eisessig (entsprechend 0,975 Mol.) versetzt. Es trat fast sofortige Entfärbung ein, und nach kurzer Zeit begann das Reaktionsprodukt auszukrystallisieren. Die Hauptmenge des Eisessigs wurde hierauf im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit Wasser verdünnt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die mit Sodalösung und Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Chloroformlösung wurde stark eingeengt und mit Petroläther versetzt, worauf sich bald in reichlicher Menge farblose Blättchen ab-

[1]) *W. Borsche, F. Hallwass*, B. **55**, 3324 (1922).

schieden, die nach dem Abnutschen, Waschen mit Äther und Trocknen im Vakuum bei 167—168° schmolzen und 10,1 g wogen. 9,5 g dieses 4-Brom-3-keto-12 β-acetoxy-cholansäure-methylesters wurden mit 30 cm³ absolutem Pyridin 4 Stunden unter Rückfluss gekocht, wobei rasch Dunkelfärbung eintrat. Nach Eindampfen im Vakuum wurde in Äther gelöst, mit Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 7,91 g und stellte ein dunkles Öl dar. Zur Vorreinigung wurde dieses in absolutem Benzol gelöst, über 50 g Aluminiumoxyd filtriert und dieses mehrmals mit Benzol nachgewaschen. Die noch gefärbte Benzollösung wurde durch Kochen mit Tierkohle etwas aufgehellt, stark eingeengt und mit Petroläther versetzt. Beim Stehen krystallisierten 3,4 g farblose, zu kugeligen Drusen angeordnete Nadeln, die bei 132—134° schmolzen. Einmaliges Umkrystallisieren aus Methanol lieferte Blättchen, die bei 132—134° schmolzen. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{17} = +114{,}2° \pm 2°$ (c = 0,990 in Aceton).

10,020 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +1{,}13° \pm 0{,}02°$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

4,889 mg Subst. gaben 13,130 mg CO_2 und 3,980 mg H_2O

$C_{27}H_{40}O_5$ (444,58) Ber. C 72,94 H 9,07%
Gef. „ 73,24 „ 9,11%

Der Ester (VI) ist leicht löslich in Benzol, schwerer in Äther und in Methanol, sehr schwer in Petroläther. Er gibt, in wenig Chloroform gelöst, mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung. Das in alkoholischer Lösung aufgenommene U.V.-Absorptionsspektrum zeigt ein Maximum bei 240 mμ und log $\varepsilon = 4{,}08$[1]).

3-Keto-12β-oxy-cholen-(4)-säure (VII).

1,041 g 3-Keto-12 β-acetoxy-cholen-(4)-säure-methylester (VI) wurden mit der Lösung von 0,6 g Kaliumhydroxyd in 1 cm³ Wasser und 10 cm³ Methanol 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von Wasser und Entfernung des Methanols im Vakuum wurde mit Salzsäure versetzt, die ausgefällte Säure abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Umkrystallisieren aus Methanol-Wasser gab 0,68 g farbloser Blättchen vom Smp. 230—235°. Die Säure ist in Äther, Benzol, Aceton und Chloroform ziemlich schwer löslich, leicht in Methanol.

Methylester. Eine Probe der Säure wurde in möglichst wenig Methanol gelöst und bei 0° mit ätherischer Diazomethanlösung bis zur eben bestehenden Gelbfärbung versetzt. Nach Zusatz von mehr Äther wurde mehrmals mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.

[1]) Wir danken Herrn P.D. Dr. *H. Mohler*, Zürich, für die Ausführung dieser Messung.

Der im Vakuum getrocknete Rückstand schmolz nach Umkrystallisieren aus Äther sowie aus Benzol-Petroläther bei 150—152°. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{17}$ + 80,9° ± 1° (c 0,606 in Aceton).

6,136 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = + 0{,}49° \pm 0{,}02°$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

4,845 mg Subst. gaben 13,200 mg CO_2 und 4,07 mg H_2O

$C_{25}H_{38}O_4$ (402,55) Ber. C 74,59 H 9,51%
Gef. „ 74,30 „ 9,40%

3-Keto-choladien-(4,11)-säure (VIII).

2,084 g rohe 3-Keto-12 β-oxy-cholen-(4)-säure (VII) vom Smp. 226 bis 235° wurden, wie bei (X) beschrieben, im Vakuum thermisch zersetzt. Die Aufarbeitung des Destillates gab 610 mg neutrale und 0,89 g saure Anteile. Die Neutralteile wurden nicht weiter untersucht. Die sauren Anteile gaben nach Digerieren und Waschen mit Äther-Petroläther 690 mg fast farblose Krystalle vom Smp. 184 bis 194°. Zur Reinigung wurden sie mit Diazomethan in den Methylester (IX) übergeführt und dieser chromatographisch über 17 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) gereinigt. Die mit Benzol-Petroläther (1 : 1) sowie mit absolutem Benzol erhaltenen Eluate lieferten aus Äther-Pentan 395 mg Blättchen vom Smp. 111 bis 113°. Einmaliges Umkrystallisieren aus Benzol-Methanol gab Blättchen vom Smp. 114—115°. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{17}$ = + 99,7° ± 4° (c = 0,622 in Aceton).

6,293 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = + 0{,}62° \pm 0{,}02°$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,620 mg Subst. gaben 10,385 mg CO_2 und 3,08 mg H_2O

$C_{25}H_{36}O_3$ (384,53) Ber. C 78,08 H 9,44%
Gef. „ 78,24 „ 9,52%

Der Ester gab, in wenig Chloroform gelöst, mit Tetranitromethan eine deutliche Gelbfärbung.

Freie Säure (VIII). 86 mg Methylester (IX) (vom Smp. 111 bis 113°) wurden 15 Minuten mit der Lösung von 78 mg Kaliumhydroxyd in 0,1 cm³ Wasser und 0,9 cm³ Methanol unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von Wasser und Entfernung des Methanols im Vakuum wurde bei 0° mit Salzsäure angesäuert, die ausfallende Säure in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, stark eingeengt und schliesslich im Vakuum vollkommen eingedampft. Der krystalline Rückstand (84 mg) gab aus Chloroform-Pentan 59 mg Krystalle vom Smp. 202 bis 204°.

3-Keto-11,12-oxydo-cholen-(4)-säure-methylester (XIII).

82 mg 3-Keto-choladien-(4,11)-säure-methylester (IX) vom Smp. 114—115° wurden mit der Lösung von 76 mg Benzopersäure in

1,82 cm³ Chloroform versetzt und 16 Stunden im Dunkeln bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde mit 0,2 g Natriumjodid in 9 cm³ Wasser und 1 cm³ Eisessig versetzt und mit 0,1-n. Natriumthiosulfatlösung zurücktitriert. Es wurde festgestellt, dass 1,8 Mol. Benzopersäure verbraucht waren. Die Mischung wurde mehrmals mit Äther ausgeschüttelt, die vereinigten Ätherauszüge mit verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, stark eingeengt und im Vakuum vollkommen eingedampft. Der Rückstand (88 mg) wurde nach der Durchlaufmethode durch eine Säule von 2,7 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) chromatographisch getrennt. Die mit absolutem Benzol erhaltenen Eluate krystallisierten aus Benzol-Pentan in Blättchen vom Smp. 148 bis 155°. Nach einmaligem Umkrystallisieren aus Methylalkohol schmolz die Substanz bei 152—155°. Ausbeute 18 mg. Die vereinigten Mutterlaugen gaben nach Eindampfen 27 mg Rückstand. 43 mg der chromatographierten Substanz waren daher nicht eluierbar.

Die bei 152—155° schmelzenden Krystalle wurden zur Analyse im Hochvakuum bei 85° getrocknet. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{16} = +91{,}7^0 \pm 4^0$ (c = 0,4906 in Aceton).

4,967 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +0{,}45^0 \pm 0{,}02^0$

3,614 mg Subst. gaben 9,98 mg CO_2 und 2,93 mg H_2O

$C_{25}H_{36}O_4$ (400,53) Ber. C 74,96 H 9,06%

Gef. „ 74,80 „ 9,00%

Die Werte der Verbrennungsanalyse stimmen somit gut auf die Formel $C_{25}H_{36}O_4$. Immerhin ist in Betracht zu ziehen, dass bei der Oxydation mehr als 1 Mol. Benzopersäure verbraucht wurde und dass fast die Hälfte des Reaktionsproduktes bei der Chromatographie in der Säule haften blieb. Vermutlich wurde bei einem Teil der Substanz zwischen C_3 und C_4 ein Sauerstoffatom eingeschoben. Ein ähnlicher Reaktionsverlauf wurde von *Böeseken* und *Kremer*[1]) bei der Einwirkung von Benzopersäure auf Benzalaceton beobachtet, wobei das Enol-acetat des Phenyl-acetaldehyds entstand. Die durch Oxydation von 3-Keto-Verbindungen der Sterinreihe erhältlichen Lactone sind aber im allgemeinen beim Chromatographieren aus der Aluminiumoxydsäule nicht eluierbar.

3-Keto-12β-oxy-cholen-(4)-säure-methylester (VII) aus 3-Keto-12β-oxy-cholansäure-methylester (V).

393 mg 3-Keto-12β-oxy-cholansäure-methylester (V) vom Smp. 144—146° wurden in 1,3 cm³ Eisessig gelöst und unter Kühlung mit der Lösung von 0,045 cm³ Brom in 0,5 cm³ Eisessig versetzt (entsprechend 0,9 Mol. Br_2). Nach halbstündigem Stehen bei 20° wurde mit dem dreifachen Volumen Wasser verdünnt und das Reaktions-

[1]) *J. Böeseken, A. Kremer*, R. **50**, 827 (1931).

produkt mehrmals mit Äther ausgezogen. Die vereinigten Ätherauszüge wurden mit verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, stark eingeengt und der Äther im Vakuum vollkommen abgedampft. Der farblose, amorphe Rückstand wurde zum Trocknen in wenig Benzol gelöst, das Benzol im Vakuum abgedampft und der Rückstand mit 5 cm^3 Pyridin 3 Stunden gekocht. Dann wurde das Pyridin im Vakuum bei 60° Badtemperatur abgedampft und der Rückstand in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wurde mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der krystalline Rückstand wog 353 mg und wurde nach der Durchlaufmethode durch eine Säule von 10 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) chromatographisch getrennt. Aus den mit Benzol-Äther (4 : 1) eluierten Anteilen erhielt man nach Umkrystallisieren aus Äther-Pentan unverändertes Ausgangsmaterial vom Smp. 144—146° zurück. Die Mischprobe mit 3-Keto-12β-oxy-cholansäure-methylester gab keine Schmelzpunktserniedrigung; die Mischprobe mit 3-Keto-12β-oxy-cholen-(4)-säure-methylester (VII) schmolz bei 126 bis 140°.

Die mit Aceton-Äther eluierbaren Anteile gaben nach Umkrystallisieren aus Äther-Pentan, dann aus Benzol-Pentan 120 mg flache Nadeln, die bei 148—150° schmolzen. Die Mischprobe mit 3-Keto-12β-oxy-cholen-(4)-säure-methylester gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr, *A. Schoeller*, Berlin, ausgeführt.

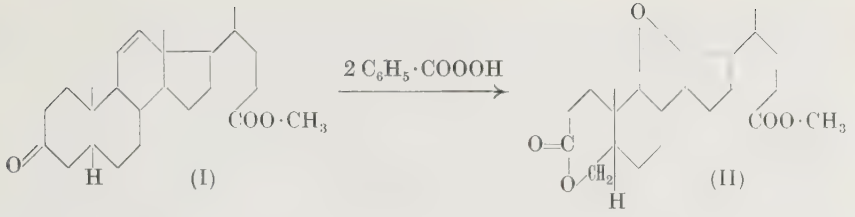
Über Gallensäuren und verwandte Stoffe.
Bildung von Lactonen aus Ketonen mit Benzopersäure.

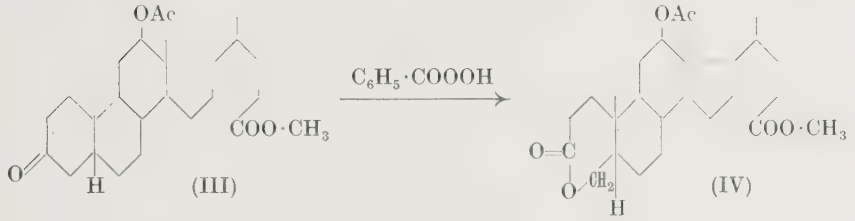
Vor kurzem wurde mitgeteilt[1]), dass 3-Keto-cholen-(11)-säure-methylester (I) bei der Einwirkung von Benzopersäure in Chloroform nicht — wie erwartet — ein, sondern zwei Atome Sauerstoff aufnimmt. Der entstandene krystallisierte Stoff besass dementsprechend die Zusammensetzung $C_{25}H_{38}O_5$, und wir sprachen die Vermutung aus, dass ihm die Konstitution (II) zukommt.

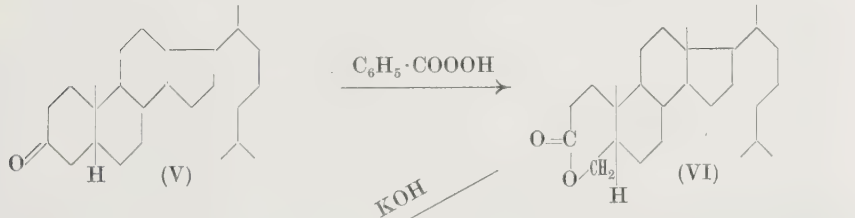
[1]) *V. Burckhardt, T. Reichstein,* Helv. **25**, 821 (1942).

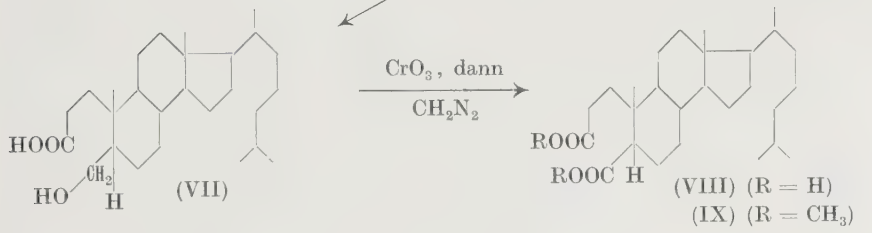
Statt einer direkten Konstitutionsaufklärung wurde geprüft, ob auch Koprostanon-(3) (V) selbst, sowie andere Koprostanon-(3)-Derivate und Cholestanon-(3) (XIV) sich gegen Benzopersäure ähnlich verhalten. Dies war in der Tat der Fall. So nahm 3-Keto-12β-acetoxy-cholansäure-methylester (III) ein Atom Sauerstoff auf und lieferte einen Stoff der Zusammensetzung $C_{27}H_{42}O_6$, dem die Formel (IV) zukommen dürfte. Aus Koprostanon-(3) (V) konnte, ebenfalls unter Verbrauch von einem Mol Benzopersäure, ein Stoff vom Smp. 156° erhalten werden, dessen Analysenwerte mit der Formel $C_{27}H_{46}O_2$ übereinstimmen und der die Konstitution (VI) besitzt. Er dürfte identisch sein mit dem von *Gardner* und *Godden*[1]) aus Koprostanon (V) mit Ammoniumperoxydisulfat neben anderen Stoffen gewonnenen Lacton vom Smp. 157—158°. Bei der alkalischen Verseifung entsteht aus ihm eine Oxysäure (VII), die bei der Oxydation mit Chromsäure die bekannte Dicarbonsäure (VIII)[1]) lieferte, die sich weiter durch ihren bei 61° schmelzenden Dimethylester (IX)[2]) charakterisieren liess. Schliesslich wurde noch 3-Keto-cholansäure-methylester (X) mit Benzopersäure oxydiert. Die Reaktion verlief gleich; man erhielt ein Lacton von der Formel (XI). Durch alkalische Verseifung dieses Lactons (XI) und Methylierung der entstehenden Oxy-dicarbonsäure mit Diazomethan erhielt man einen Oxy-dicarbonester (XII), der durch Oxydation mit Chromsäure und erneute Veresterung mit Diazomethan einen Tricarbonsäure-trimethyl-ester lieferte, der nach Schmelzpunkt und Mischprobe mit dem bekannten Lithobiliansäure-trimethylester (XIII)[3]) identisch war. Ergänzend wurde noch festgestellt, dass auch das dem Koprostanon-(3) (V) isomere Cholestanon-(3) (XIV) unter gleichen Bedingungen mit Benzopersäure reagiert. Man erhielt das Lacton (XV), das verseift und mit Diazomethan in den Oxy-ester (XVI) übergeführt wurde. Durch Oxydation desselben mit Chromsäure und anschliessende alkalische Verseifung wurde eine Säure erhalten, die roh bei 248° schmolz und einen bei 125° schmelzenden Dimethylester lieferte. Wie durch Mischprobe mit authentischem Material festgestellt werden konnte, handelt es sich um „Dihydro-*Diels*-säure" (XVII). Nach *Windaus*[4]) schmilzt die reine Säure bei 252° und ihr Dimethylester (XVIII) bei 124°. Die isomere Säure, die aus Cholestanon-(3) (XIV) mit Chromsäure erhältlich ist und deren Entstehung ursprünglich erwartet wurde, schmilzt bei 196° und liefert einen bei 66—67° schmelzenden Dimethylester[5]). Cholestanon-(3) (XIV) wird von Benzopersäure somit vorzugsweise ebenfalls in 4-Stellung angegriffen. Dies ist be-

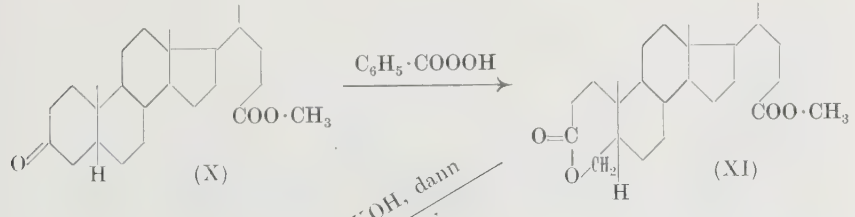
[1]) *J. A. Gardner, W. Godden*, Biochem. J. **7**, 588 (1913); C. **1914**, I, 1248.
[2]) *A. Windaus*, B. **49**, 1724 (1916).
[3]) *W. Borsche, F. Hallwass*, B. **55**, 3324 (1922).
[4]) *A. Windaus*, B. **52**, 170 (1919).
[5]) *A. Windaus, C. Uibrig*, B. **47**, 2384 (1914).

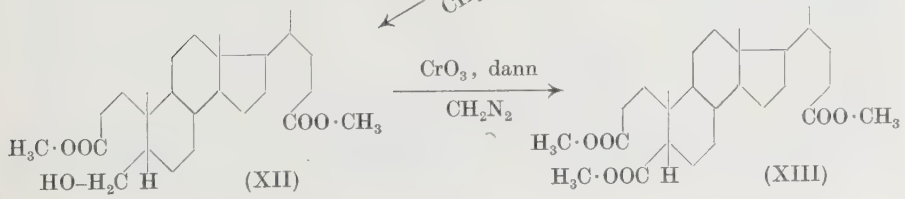

2 C6H5·COOOH
COO·CH3
O
H
(I)
O=C
O
CH2
(II)

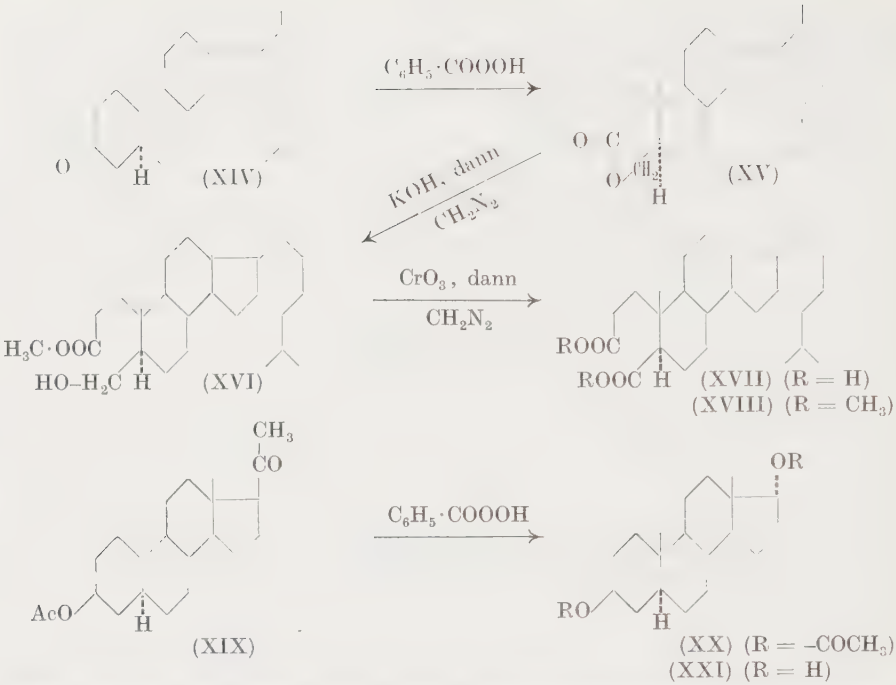

OAc
C6H5·COOOH
COO·CH3
(III)
(IV)


C6H5·COOOH
(V)
(VI)
KOH


CrO3, dann
CH2N2
HOOC
HO
(VII)
ROOC
(VIII) (R = H)
(IX) (R = CH3)


C6H5·COOOH
COO·CH3
(X)
(XI)
KOH, dann
CH2N2


CrO3, dann
CH2N2
H3C·OOC
HO–H2C
(XII)
(XIII)



merkenswert, da dieser Stoff sonst hauptsächlich in 2-Stellung Substitution erleidet[1]).

3α-Acetoxy-12-keto-cholansäure-methylester, sowie Allopregnanol-(3α)-on-(20)-acetat (XIX) reagieren unter den angewandten Bedingungen nicht mit Benzopersäure.

Koprostanon-(3) und viele seiner Derivate sowie Cholestanon-(3) reagieren also mit Benzopersäure unter Lactonbildung. Reaktionen dieses Typus sind u. W. unter so milden Bedingungen mit Benzopersäure bisher nie beobachtet worden[2]), wohl dagegen mit Wasserstoffperoxyd und anderen Persäuren. Dazu gehört vor allem die Bildung von Estern und Lactonen aus aliphatischen bzw. cyclischen Ketonen mit Peroxymonoschwefelsäure[3]) sowie mit Peressigsäure[4]).

[1]) Nach *H. Wieland, E. Dane, C. Martius*, Z. physiol. Ch. **215**, 15 (1933), besteht die Regel, dass Koprostanon-(3)-Derivate vorzugsweise in 3,4-Stellung Ringsprengung erleiden, Cholestanon-(3)-Derivate dagegen in 2,3-Stellung.

[2]) *J. Böeseken, A. Kremer*, R. **50**, 827 (1931), beschreiben allerdings die Bildung von Phenylacetaldehyd-enolacetat aus Benzalaceton und Benzopersäure in Chloroformlösung bei Zimmertemperatur.

[3]) *A. Baeyer, V. Villiger*, B. **32**, 3625 (1899); **33**, 858 (1900), vgl. *L. Ruzicka, M. Stoll*, Helv. **11**, 1159 (1928); *R. E. Marker, E. Rohrmann, E. L. Wittle, H. M. Crooks* Jr., *E. M. Jones*, Am. Soc. **62**, 650 (1940).

[4]) *J. Böeseken, A. Kremer*, R. **50**, 827 (1931); *J. Böeseken, A. L. Soesman*, R. **52**, 874 (1933); *J. Böeseken, J. Jacobs*, R. **55**, 786 (1936); *A. v. Wacek, A. v. Bézard*, B. **74**, 845 (1941); vgl. auch *H. D. Dakin*, Am. **42**, 477 (1909); *E. Späth, M. Pailer, G. Gergely*, B. **73**, 935 (1940).

Es wurde noch geprüft, ob auch in anderen Fällen durch Erhöhung der Temperatur eine Reaktion erzwungen werden kann. Dies scheint unter Umständen der Fall zu sein. So gab Allo-pregnanolon-acetat (XIX) nach mehrstündigem Kochen mit Benzopersäure in Chloroformlösung ein öliges Gemisch, in dem neben unverändertem Ausgangsmaterial der Ester (XX) enthalten sein dürfte, denn nach alkalischer Verseifung und Trennung mit *Girard*'s Reagens[1]) konnte aus den ketonfreien Anteilen etwas Androstan-diol-(3 β, 17 α) (XXI)[2]) gewonnen werden.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert (Fehlergrenze ca. $\pm 2^0$).

Lacton (IV) aus 3-Keto-12β-acetoxy-cholansäure-methylester (III).

220 mg 3-Keto-12 β-acetoxy-cholansäure-methylester (III)[3]) vom Smp. 120° wurden mit der Lösung von 135 mg Benzopersäure in 1,65 cm³ Chloroform (= 2 Mol) versetzt und 16 Stunden bei 18° stehen gelassen. Nach Zusatz von 0,3 g Natriumjodid in 15 cm³ Wasser und 1,5 cm³ Eisessig wurde mit 0.1-n. Natriumthiosulfatlösung zurücktitriert. Der Verbrauch entsprach einer Aufnahme von 1,05 Atom. Die Mischung wurde dann mit mehr Wasser versetzt, mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung mit Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (250 mg) gab durch Umkrystallisieren aus Methanol 62 mg grosse, flache Nadeln, die bei 180—188° schmolzen. Daraus liess sich eine kleine Spitzenfraktion vom Smp. 187—190° erhalten.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,538 mg Subst. gaben 9,064 mg CO_2 und 2,922 mg H_2O

$C_{27}H_{42}O_6$ (462,60) Ber. C 70,10 H 9,15%

Gef. „ 69,91 „ 9,15%

Die unreinen Anteile wurden zusammen mit der ersten Mutterlauge (total 200 mg) nach der Durchlaufmethode über 6 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) chromatographiert. Es konnte aber nur wenig Ausgangsmaterial aus der Säule eluiert werden; die Hauptmenge der Reaktionsprodukte war nicht eluierbar. Offenbar wird das Lacton (IV) dabei zur Oxysäure aufgespalten. Bei einem zweiten Versuch wurde die Reaktionsdauer von 16 Stunden auf 36 Stunden erhöht, das erhaltene Produkt schmolz aber nicht schärfer und die Ausbeute war nicht besser.

[1]) *A. Girard, G. Sandulesco*, Helv. **19**, 1095 (1936).

[2]) *L. Ruzicka, M. W. Goldberg, H. R. Rosenberg*, Helv. **18**, 1487 (1935); *A. Butenandt, K. Tscherning, G. Hanisch*, B. **68**, 2097 (1935).

[3]) *V. Burckhardt, T. Reichstein*, Helv. **25**, 821 (1942).

Versuch zur Umsetzung von 3α-Acetoxy-12-keto-cholansäure-methylester mit Benzopersäure.

230 mg 3α-Acetoxy-12-keto-cholansäure-methylester[1]) vom Smp. 148—150° wurden mit der Lösung von 132 mg Benzopersäure (= 2 Mol) in 1,60 cm³ Chloroform versetzt und 16 Stunden bei 18° stehen gelassen. Die Titration ergab keinen merkbaren Verbrauch an Benzopersäure, und die Aufarbeitung lieferte das unveränderte Ausgangsmaterial zurück. In einem zweiten Versuch wurde mit 4 Mol Benzopersäure in Chloroform 8 Stunden gekocht. Nach dem Kochen konnte noch etwas überschüssige Benzopersäure nachgewiesen werden. Die Substanz hatte offenbar zum Teil reagiert, doch das in üblicher Weise isolierte Reaktionsprodukt krystallisierte nicht. Beim Chromatographieren desselben nach der Durchlaufmethode an Aluminiumoxyd (standardisiert nach *Brockmann*) erhielt man etwas nicht krystallisierbares Öl; die Hauptmenge der Substanz war jedoch nicht eluierbar.

Lacton (VI) aus Koprostanon-(3) (V).

95 mg Koprostanon-(3) (V)[2]) vom Smp. 61—62° wurden mit der Lösung von 70 mg Benzopersäure (= 2 Mol) in 2 cm³ Chloroform versetzt und 16 Stunden bei 17° stehen gelassen. Dann wurde die Lösung von 0,2 g Natriumjodid in 10 cm³ Wasser und 1 cm³ Eisessig zugegeben und mit 0.1-n. Natriumthiosulfatlösung zurücktitriert, wobei sich ein Verbrauch von 1,06 Mol Benzopersäure ergab. Die Mischung wurde mit mehr Wasser versetzt und mit Äther ausgezogen, die Ätherlösung mit Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand lieferte durch zweimaliges Umkrystallisieren aus Methylalkohol 65 mg dünne Nadeln, die mit Methylalkohol–Wasser gewaschen wurden und nach dem Trocknen im Vakuum bei 155—157° schmolzen. Aus der Mutterlauge konnten noch 14 mg Krystalle vom Smp. 140—150° gewonnen werden. Die Substanz ist leicht löslich in Äther, schwerer in Methylalkohol. Das Produkt dürfte mit dem von *A. Gardner* und *W. Godden*[3]) beschriebenen Lacton vom Smp. 157—158° identisch sein. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{20} = +49{,}2° \pm 2°$ (c = 1,444 in Aceton).

14,434 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +0{,}71° \pm 0{,}03°$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 75° getrocknet.

3,930 mg Subst. gaben 11,60 mg CO_2 und 4,04 mg H_2O

$C_{27}H_{46}O_2$ (402,63) Ber. C 80,54 H 11,52%
Gef. „ 80,55 „ 11,50%

[1]) *T. Reichstein, M. Sorkin*, Helv. **25**, 797 (1942).
[2]) *C. Dorée, J. A. Gardner*, Soc. **93**, 1625 (1908).
[3]) *J. A. Gardner, W. Godden*, Biochem. J. **7**, 588 (1913); C. **1914**, I, 1248.

Abbau des Lactons (VI) zum Dimethylester (IX).

36 mg Lacton vom Smp. 154—156° (VI) wurden 1½ Stunden mit der Lösung von 79 mg Kaliumhydroxyd in 0,1 cm³ Wasser und 3 cm³ Methylalkohol unter Rückfluss gekocht. Dann wurde etwas Wasser zugegeben, der Methylalkohol im Vakuum abgedampft, der Rückstand mit Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt, mit Äther ausgeschüttelt und die Ätherlösung mehrmals mit verdünnter Sodalösung ausgezogen. Aus den vereinigten Sodaauszügen wurde mit verdünnter Salzsäure die Oxysäure (VII) ausgefällt, die in Äther aufgenommen wurde. Die ätherische Lösung der Säure wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der krystalline Rückstand (VII), der 35 mg wog, wurde in 2 cm³ Eisessig gelöst, mit der Lösung von 25 mg Chromsäure (3 Mol) in 0,25 cm³ Wasser versetzt und 16 Stunden bei 17° stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum bei 30° Badtemperatur stark eingeengt, der Rückstand mit Wasser verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherauszüge wurden mit verdünnter Schwefelsäure und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, stark eingeengt und mit Petroläther versetzt. Es krystallisierten 11 mg zu Rosetten vereinigte Nadeln vom Smp. 245—249°. Die Mutterlauge hinterliess beim Eindampfen einen amorphen Rückstand, der 22 mg wog. Die Säure (VIII) war nach Mischprobe identisch mit einem nach *J. A. Gardner* und *W. Godden*[1]) aus Koprosterin mit Chromsäure bereiteten Präparat, das bei 249° schmolz. Schliesslich wurden die Krystalle in üblicher Weise mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert. Der Methylester (IX) krystallisierte aus Methanol in langen Nadeln vom Smp. 56—58°. Auch die nach *Gardner* und *Godden* bereitete Dicarbonsäure (VIII) wurde in den Dimethylester[2]) (IX) übergeführt. Er schmolz bei 58—60°; die Mischprobe gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

Lacton (XI) aus 3-Keto-cholansäure-methylester (X).

115 mg 3-Keto-cholansäure-methylester (X)[3]) vom Smp. 116° bis 119° wurden mit der Lösung von 60 mg (1,5 Mol) Benzopersäure in 0,72 cm³ Chloroform versetzt und 16 Stunden bei 18° stehen gelassen. Durch Titration konnte hierauf ein Verbrauch von 1,1 Mol festgestellt werden. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 115 mg neutrales Reaktionsprodukt, das beim Umkrystallisieren aus Methylalkohol 51 mg Blättchen vom Smp. 130—133° lieferte. Aus der Mutterlauge konnten noch 31 mg Krystalle vom Smp. 126° bis 128° gewonnen werden. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{18}$ +50,0° ± 4° (c = 0,560 in Aceton).

5,497 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +0{,}28° \pm 0{,}02°$

[1]) *J. A. Gardner, W. Godden*, Biochem. J. **7**, 588 (1913).

[2]) *A. Windaus*, B. **49**, 1724 (1916).

[3]) *H. Wieland, P. Weyland*, Z. physiol. Ch. **110**, 123 (1920).

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

$C_{25}H_{40}O_4$ (404,50) Ber. C 74,21 H 9,97%
Gef. „ 74,20 „ 9,82%

Abbau des Lactons (XI) zum Trimethylester (XIII).

26 mg Lacton (XI) vom Smp. 130—133° wurden 1½ Stunden mit der Lösung von 39 mg Kaliumhydroxyd in 0,05 cm³ Wasser und 1 cm³ Methanol gekocht. Nach Zusatz von Wasser und Entfernung des Methylalkohols im Vakuum wurde mit verdünnter Salzsäure angesäuert und die ausfallende Dicarbonsäure mit viel Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschene Ätherlösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und mit ätherischer Diazomethanlösung bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt. Nach kurzem Stehen wurde mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der rohe Dimethylester (XII) wog 25 mg und konnte nicht krystallisiert werden. Er wurde in 2 cm³ Eisessig gelöst, mit 18 mg Chromsäure (= 3 Mol) in 0,2 cm³ Wasser versetzt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Einengen im Vakuum wurde mit verdünnter Schwefelsäure versetzt, mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und direkt mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert. Die neutral gewaschene ätherische Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet, stark eingeengt und mit Pentan versetzt. Der Trimethylester (XIII) krystallisierte in farblosen Nadeln, die nach nochmaligem Umkrystallisieren bei 108° bis 110° schmolzen. Ausbeute 9 mg. Die Mischprobe mit einer bei 110° schmelzenden authentischen Probe von Lithobiliansäure-trimethylester (XIII)[1]) gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

Lacton (XV) aus Cholestanon (XIV).

1 g Cholestanon-(3) (XIV) vom Smp. 126—128° wurde mit der Lösung von 491 mg Benzopersäure (= 1,4 Mol) in 14 cm³ Chloroform 16 Stunden bei Zimmertemperatur im Dunkeln stehen gelassen. Die überschüssige Benzopersäure wurde zurücktitriert, wobei sich ein Verbrauch von 1,2 Mol ergab. Nach Zusatz von Wasser wurde mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung mit verdünnter Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand lieferte nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Äther-Methylalkohol 610 mg Blättchen vom Smp. 180—183°. Nach nochmaligem Umkrystallisieren aus Benzol-Pentan schmolz das Lacton (XV) konstant bei 186—187°. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{15} = +1{,}2^0 \pm 2^0$ (c = 0,785 in Aceton).

7,840 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +0{,}01^0 \pm 0{,}02^0$

[1]) *W. Borsche, F. Hallwass*, B. **55**, 3324 (1922).

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

$C_{27}H_{46}O_2$ (402,63) Ber. C 80,54 H 11,52%
Gef. „ 80,69 „ 11,43%

Abbau des Lactons (XV) zu „Dihydro-*Diels*-Säure" (XVII).

570 mg Lacton (XV) vom Smp. 180—183° wurden 1½ Stunden mit der Lösung von 0,39 g Kaliumhydroxyd in 0,5 cm³ Wasser und 4,5 cm³ Methanol unter Rückfluss gekocht. Die Oxysäure wurde wie bei (VII) beschrieben aufgearbeitet und zur Methylierung mit ätherischer Diazomethanlösung bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt. Die Ätherlösung wurde mit Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen und der Äther abgedampft. Der Rückstand (XVI), der 545 mg wog und der nicht krystallisierte, wurde in 7 cm³ Eisessig gelöst, mit der Lösung von 265 mg Chromsäure (= ca. 2 Mol) in 0,5 cm³ Wasser versetzt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum bei 30° Badtemperatur ungefähr zur Hälfte eingedampft, der Rückstand mit 2-n. Schwefelsäure verdünnt, mit Äther ausgeschüttet und der mit Wasser gewaschenen Ätherlösung die sauren Anteile durch Ausschütteln mit Sodalösung entzogen, mit Salzsäure freigesetzt und in Äther aufgenommen. Die erneut mit Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung wurde eingedampft. Das Gewicht des Rückstandes betrug 520 mg.

Der rohe Dicarbonsäure-monomethylester wurde in 4,5 cm³ Methylalkohol gelöst und mit der Lösung von 390 mg Kaliumhydroxyd in 0,5 cm³ Wasser ½ Stunde gekocht. Nach Zusatz von Wasser wurde der Methylalkohol im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit mehr Wasser verdünnt, mit Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt, die ausgefällte Säure in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Gewicht des Rückstandes betrug 515 mg. Einmaliges Umkrystallisieren aus Äther gab 260 mg Nadeln vom Smp. 247—250°. Die so erhaltene Dicarbonsäure war nach Mischprobe identisch mit einem authentischen Präparat (vgl. weiter unten) von „Dihydro-*Diels*-Säure" (XVII)[1]), das bei 249° schmolz[2]). Zur weiteren Charakterisierung wurde durch Methylierung mit Diazomethan der Dimethylester (XVIII)[1]) bereitet. Er krystallisierte aus Äther-Methanol in langen Nadeln vom Smp. 125—126°, die zur Analyse im Hochvakuum bei 70° getrocknet wurden. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{20} = -9{,}0° \pm 2°$ (c = 1,0102 in Aceton).

10,096 mg Subst. zu 0,9994; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = -0{,}09° \pm 0{,}02°$
3,690 mg Subst. gaben 10,16 mg CO_2 und 3,58 mg H_2O
$C_{29}H_{50}O_4$ (446,68) Ber. C 75,28 H 10,89%
Gef. „ 75,14 „ 10,86%

[1]) *A. Windaus*, B. **52**, 170 (1919).
[2]) *A. Windaus*[1]) fand für das analysenreine Präparat einen Smp. von 251—252°.

Die Mischprobe mit authentischem „Dihydro-*Diels*-Säure-dimethylester“[1]) gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

Bereitung von „Dihydro-*Diels*-Säure-dimethylester“. Da sich „*Diels*-Säure“ nach *Windaus*[1]) nur schwer hydrieren lässt, wurde zur Bereitung der Vergleichspräparate ihr bei 71° schmelzender Dimethylester[2]) der Hydrierung mit Platinoxyd unterworfen. Die Reaktion war nach 30 Minuten beendet, und der so bereitete „Dihydro-*Diels*-Säure-dimethylester“ (XVIII) krystallisierte aus Äther-Methanol in farblosen Nadeln vom Smp. 125—126° in guter Übereinstimmung mit den Angaben von *Windaus*. Alkalische Verseifung gab die freie Dicarbonsäure (XVII), die nach einmaligem Umkrystallisieren aus Äther bei 249° schmolz[3]).

Einwirkung von Benzopersäure auf Allo-pregnanol-(3β)-on-(20)-acetat (XIX).

105 mg Allo-pregnanol-(3β)-on-(20)-acetat (XIX)[4]) vom Smp. 141—142° wurden 6 Stunden mit der Lösung von 70 mg Benzopersäure (1,75 Mol) in 1 cm³ Chloroform gekocht, worauf keine Benzopersäure mehr nachgewiesen werden konnte. Hierauf wurde mit Wasser versetzt, mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung mit verdünnter Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen und eingedampft. Man erhielt 113 mg farbloses Öl, das nicht krystallisierte und daher durch 6-stündiges Kochen mit der Lösung von 89 mg Kaliumhydroxyd in 0,1 cm³ Wasser und 2 cm³ Methanol verseift wurde. Die Aufarbeitung lieferte 102 mg Neutralstoff, aber keine Säuren. Der Neutralteil wurde mit *Girard*'s Reagens T[5]) getrennt, wobei 34 mg ketonfreie Anteile, sowie 38 mg Ketonfraktion erhalten wurden. Die letztere lieferte aus Äther Krystalle, die sich als Allopregnanolon erwiesen.

Die 34 mg ketonfreier Anteile wurden im Hochvakuum sublimiert und das Sublimat aus Aceton-Pentan umkrystallisiert, wobei 4 mg farbloser Blättchen resultierten, die bei 160—164° schmolzen. Die Mischprobe mit dem bei 165—167° schmelzenden Androstandiol-(3β, 17α) (XXI)[6]) gab keine Schmelzpunktserniedrigung. Das durch 1-stündiges Erwärmen mit Essigsäure-anhydrid und Pyridin erhältliche Diacetat schmolz bei 122° und gab bei der Mischprobe mit authentischem, bei 125—127° schmelzenden Androstandiol-(3β, 17α)-diacetat (XX) keine Schmelzpunktserniedrigung.

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung *H. Gubser*), ausgeführt.

[1]) *A. Windaus*, B. **52**, 170 (1919).
[2]) *O. Diels, E. Abderhalden*, B. **37**, 3092 (1904).
[3]) *A. Windaus*[1]) fand für das analysenreine Präparat einen Smp. von 251—252°.
[4]) *A. Butenandt, L. Mamoli*, B. **67**, 1897 (1934).
[5]) *A. Girard, G. Sandulesco*, Helv. **19**, 1095 (1936).
[6]) *L. Ruzicka, M. W. Goldberg, H. R. Rosenberg*, Helv. **18**, 1487 (1935).

Curriculum vitae.

Ich wurde am 3. Februar 1914 in Riehen geboren als Tochter des Erwin Burckhardt und seiner Gattin Louise geb. Keller. Ich bin Bürgerin von Basel. Mein Vater ist Primarlehrer und übte diesen Beruf bis 1936 aus. Meine Mutter ist 1939 gestorben.

Von 1920—1933 besuchte ich die Basler Schulen und bestand 1933 die Realmaturität des Mädchengymnasiums. Ich begann meine Studien im Sommersemester 1933. Im Sommer 1939 begann ich die vorliegende Dissertation, die ich im Frühjahr 1942 abschloss.

Während meinen Studien besuchte ich die Vorlesungen und Praktika bei den Herren Professoren und Dozenten: Bernoulli, Doerr, Edlbacher, Erlenmeyer, Fichter, Hagenbach, Mahler, Mohler, Miescher, Portmann, Reichstein, Ruggli, Rupe, Senn, Viollier.

Allen diesen Herren spreche ich an dieser Stelle meinen besten Dank aus. Ganz besonders aber möchte ich Herrn Prof. Dr. T. Reichstein für Anregung, Leitung und stete Unterstützung bei dieser Arbeit meinen wärmsten Dank aussprechen.

Verena Burckhardt.